1. Descrever o ciclo celular identificando os pontos e os mecanismos de regulação (Mitose). O que são os checkpoints?
   Dissemos que a divisão celular compreende uma série de fenômenos por meio dos quais os materiais são, primeiramente, duplicados e, em seguida, repartidos em proporções teoricamente iguais entre as duas células-filhas. Todos os componentes da célula – não apenas os que estão relacionados com a transmissão da herança genética – duplicam-se antes de a célula se dividir por mitose. Nos capítulos anteriores foram analisados os mecanismos por meio dos quais ocorre aumento no número de algumas organelas e aumento no volume de outras. A mitose envolve também a questão da continuidade dos cromossomos, por serem capazes de se autoduplicar e de manter suas características morfológicas por meio das sucessivas divisões. Por essa razão, é necessário repassar os processos vinculados à replicação do DNA e os relacionados com a condensação da cromatina.

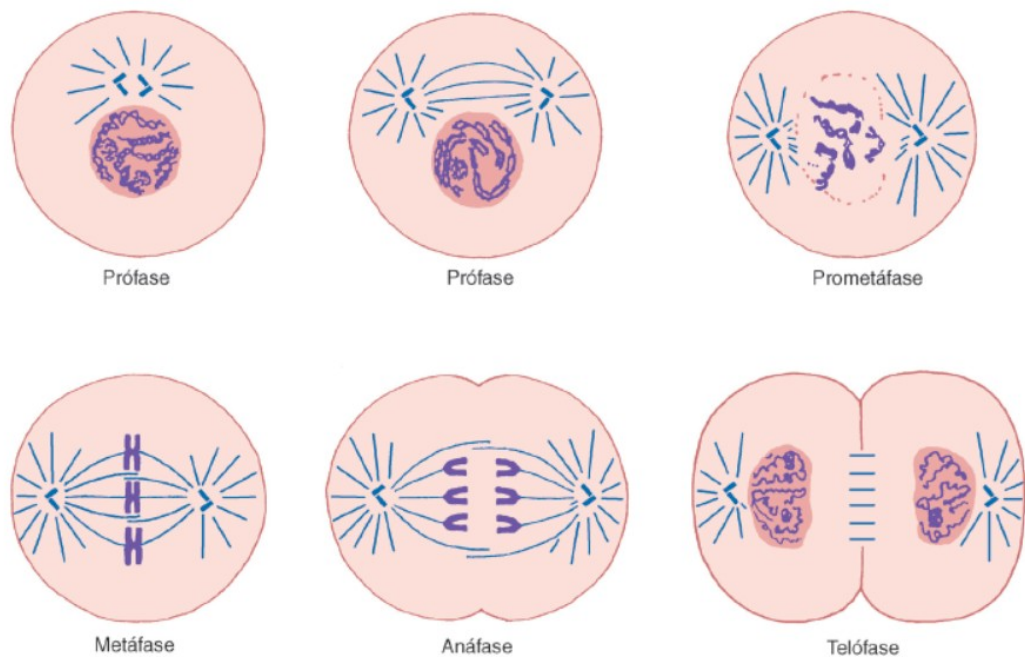
   Entre os processos que ocorrem no citoplasma, o que chama mais a atenção é a formação do fuso mitótico, quando a célula começa a se dividir e desaparece ao final da divisão. Veremos que é uma armadura estrutural composta por microtúbulos que controlam a posição dos cromossomos e sua divisão entre as células-filhas. Os microtúbulos do fuso nascem de um par de centrossomos e são formados durante a interfase quando o centrossomo se duplica, conforme ilustrado na Figura 5.23 (ver Seção 18.12).

   Como corolário da mitose, ocorrem a partição do citoplasma e sua distribuição equitativa nas células-filhas, fenômeno conhecido como citocinese.

   Em geral os processos que originam a mitose são semelhantes em todas as células do organismo. As Figuras 1.12 e 18.3 mostram as diferentes etapas da mitose, consideradas como fases de um ciclo que tem início no fim da interfase – o período intermitótico – e termina quando inicia a interfase seguinte. As etapas da mitose são: prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase. A partir da anáfase, tem início a citocinese – ou separação dos dois territórios citoplasmáticos filhos –, que culmina quando a telófase é concluída.

   No primeiro momento as diferentes fases da mitose serão descritas com a finalidade de passar uma ideia global dos fenômenos que ocorrem tanto no núcleo quanto no citoplasma. Em seções posteriores será revisada a ultraestrutura e a bioquímica de alguns desses fenômenos.

Na mitose, os check points são mecanismos de controle essenciais que garantem a integridade e a precisão do processo de divisão celular. Eles funcionam como pontos de verificação ao longo do ciclo celular, ajudando a assegurar que a célula se divida corretamente e que o material genético seja distribuído de forma equilibrada entre as células-filhas.

Existem vários tipos de check points durante a mitose. O check point G1, por exemplo, ocorre antes da célula entrar na fase S do ciclo celular e avalia se as condições são favoráveis para a replicação do DNA. O check point G2, que ocorre antes da célula iniciar a mitose propriamente dita, verifica se o DNA foi replicado corretamente e se não há danos no material genético. Durante a mitose, o check point mais crítico é o check point metáfase, que assegura que todos os cromossomos estejam corretamente alinhados na placa metafásica e que as fibras do fuso mitótico estejam anexadas aos cinetócoros dos cromossomos. Se qualquer problema for detectado, esses check points podem atrasar a progressão do ciclo celular ou até induzir a célula a entrar em processo de morte celular programada (apoptose) para evitar a formação de células com anomalias genéticas.

2. Quais são os fatores que interferem na regulação da divisão/ciclo celular?
3. A regulação da divisão celular é um processo intricado e crucial para a manutenção da homeostase e da integridade celular. Diversos fatores influenciam e modulam o ciclo celular, garantindo que as células se dividam de maneira ordenada e precisa. Entre os principais fatores que interferem na regulação do ciclo celular estão os fatores de crescimento, que

são proteínas ou hormônios que promovem a entrada da célula no ciclo celular ao se ligarem a receptores específicos na superfície celular, desencadeando uma série de sinais intracelulares que favorecem a progressão da divisão celular.

Além disso, a presença de inibidores do ciclo celular desempenha um papel fundamental na regulação. Proteínas como as inibidoras de quinase dependente de ciclina (CKIs), incluindo p21, p27 e p53, atuam inibindo a atividade das ciclinas e das quinases dependentes de ciclina (CDKs). Estas inibições são essenciais para controlar o avanço através das fases do ciclo celular e para responder a condições adversas, como danos ao DNA.

As ciclinas e CDKs são componentes-chave na regulação do ciclo celular. As ciclinas são proteínas que se ligam às CDKs para ativá-las, permitindo assim a transição entre as diferentes fases do ciclo celular. A atividade dessas ciclinas é rigorosamente controlada e sua concentração varia ao longo do ciclo celular, regulando a progressão da célula de uma fase para outra.

Os checkpoints do ciclo celular, localizados em pontos críticos como G1, G2 e metáfase, são mecanismos de controle essenciais que monitoram a integridade do DNA e a correta separação dos cromossomos. Esses checkpoints asseguram que a célula não avance para a próxima fase até que todas as condições necessárias sejam atendidas, impedindo a propagação de erros genéticos e potencialmente induzindo a apoptose caso os danos sejam irreparáveis.

Os danos ao DNA também são um fator crucial na regulação do ciclo celular. Mecanismos de reparo do DNA detectam e corrigem danos antes que a célula continue com a divisão. Quando os danos são extensos e não podem ser reparados, a célula pode ser direcionada para a morte celular programada, evitando a formação de células com anomalias.

Fatores ambientais, como a disponibilidade de nutrientes e a presença de estresse, também afetam a regulação do ciclo celular. A falta de nutrientes pode induzir a célula a entrar em um estado de quiescência (G0), onde a divisão celular é temporariamente suspensa.

A regulação epigenética também exerce influência significativa sobre o ciclo celular. Modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e modificações nas histonas, podem alterar a expressão de genes que regulam o ciclo celular, impactando a atividade de fatores de transcrição e outras proteínas envolvidas na regulação do ciclo.

Finalmente, fatores de desenvolvimento e sinais específicos durante a formação dos tecidos e órgãos coordenam a divisão celular de maneira precisa, assegurando que o crescimento e a diferenciação celular ocorram conforme o necessário para o desenvolvimento normal do organismo.

---

4. Relacionar a perda do controle do ciclo celular com as neoplasias.

A perda do controle do ciclo celular é um dos eventos-chave na formação de neoplasias, que são tumores resultantes da proliferação desordenada de células. O ciclo celular é um processo rigorosamente regulado que garante que as células se dividam apenas quando necessário e que qualquer dano ao DNA seja corrigido antes da divisão. Quando esse controle é comprometido, pode ocorrer um crescimento celular desregulado, que é uma característica fundamental das neoplasias.

Um dos mecanismos principais que leva à perda do controle do ciclo celular em neoplasias é a disfunção dos mecanismos de regulação, como as ciclinas, quinases dependentes de ciclina (CDKs) e seus inibidores. Em células normais, as ciclinas e as CDKs trabalham em sincronia para promover a progressão através das fases do ciclo celular. No entanto, mutações genéticas ou alterações epigenéticas podem levar a uma superexpressão de ciclinas ou à inibição inadequada de CKIs, resultando em uma divisão celular descontrolada. Por exemplo, a superexpressão da ciclina D1 pode levar a uma ativação excessiva da CDK4/6, ultrapassando os pontos de verificação e promovendo a entrada não regulada na fase S do ciclo celular.

Além disso, a inativação de genes supressores de tumor, como o p53 e o Rb (retinoblastoma), é um fator crítico na perda do controle do ciclo celular. O p53, conhecido como o "guardião do genoma", é responsável por detectar danos no DNA e induzir a parada do ciclo celular ou a apoptose se os danos forem irreparáveis. A perda de função do p53, frequentemente observada em diversos tipos de câncer, remove um importante mecanismo de controle e permite que células com DNA danificado continuem a se dividir. De forma similar, a proteína Rb, que regula a progressão do ciclo celular ao inibir a transição da fase G1 para a fase S, quando mutada ou inativada, compromete a capacidade da célula de responder adequadamente aos sinais de crescimento e estresse.

Os checkpoints do ciclo celular também desempenham um papel crucial na prevenção da neoplasia. Esses pontos de controle monitoram a integridade do DNA e a correta formação do fuso mitótico antes da divisão celular. A falha nesses checkpoints, seja

por mutações genéticas ou por alterações epigenéticas, pode levar à acumulação de erros genéticos e instabilidade cromossômica, contribuindo para a formação e progressão do câncer.

Além disso, fatores ambientais e genéticos, como exposição a carcinógenos e predisposições hereditárias, podem alterar as vias de sinalização que regulam o ciclo celular. A exposição a agentes cancerígenos pode induzir mutações que afetam diretamente os componentes do ciclo celular, enquanto predisposições genéticas podem aumentar a suscetibilidade à disfunção desses mecanismos regulatórios.

5.Definir neoplasias, quais suas classificações e nomenclatura?

Neoplasias são caracterizadas pelo crescimento anômalo e desordenado de células, resultando na formação de tumores que podem ser classificados como benignos ou malignos. Esse crescimento descontrolado é resultado de alterações genéticas ou epigenéticas que perturbam a regulação normal do ciclo celular, levando à formação de uma massa de tecido com comportamento patológico.

As neoplasias são primariamente divididas em duas categorias: benignas e malignas. As neoplasias benignas são tipicamente associadas a um crescimento lento e confinado a um local específico, sem tendência para invadir tecidos adjacentes ou metastatizar para outras partes do corpo. Essas neoplasias apresentam geralmente uma arquitetura celular que mantém uma semelhança considerável com o tecido normal de origem e são circunscritas por uma cápsula fibrosa. Exemplos de neoplasias benignas incluem os adenomas, que se originam de tecidos glandulares, e os lipomas, que derivam do tecido adiposo.

Por outro lado, as neoplasias malignas, também conhecidas como cânceres, possuem a capacidade de invadir estruturas adjacentes e se espalhar para órgãos distantes através da metástase. As células malignas exibem características de crescimento descontrolado e frequentemente apresentam uma morfologia irregular, com variações significativas em tamanho e forma. Estas neoplasias são classificadas de acordo com o tipo de tecido onde se originam e incluem:

1. **Carcinomas**: São neoplasias malignas que se originam de células epiteliais, as quais revestem superfícies internas e externas do corpo. Os carcinomas podem se manifestar em vários órgãos e sistemas, como no carcinoma de mama, carcinoma de pulmão e carcinoma colorretal.

2. **Sarcomas**: Derivam de tecidos mesodérmicos, que incluem tecidos conjuntivos, músculos e ossos. Os sarcomas são menos comuns do que os carcinomas e incluem tipos como o osteossarcoma, que afeta os ossos, e o sarcoma de Kaposi, que pode se manifestar na pele e em outros tecidos.

3. **Leucemias**: São neoplasias malignas que envolvem as células sanguíneas e a medula óssea. As leucemias são caracterizadas pela produção anormal de leucócitos e são classificadas em diferentes tipos, como a leucemia linfoblástica e a leucemia mieloide aguda.

4. **Linfomas**: Originam-se nos tecidos linfóides, como os linfonodos e o baço, e podem ser divididos em linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin, dependendo das características histológicas e imunofenotípicas das células tumorais.

6. Qual o mecanismo de infecção do HPV e qual sua relação com a formação das lesões?

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que causa infecções nas células epiteliais, e seu mecanismo de infecção está intrinsecamente relacionado ao desenvolvimento de lesões e tumores em diversos tecidos, especialmente na pele e nas mucosas genitais. O HPV é um vírus de DNA de dupla hélice que infecta células epiteliais por meio da abrasão ou microlesões na superfície do epitélio, permitindo que o vírus entre nas camadas basocelulares do tecido.

O processo de infecção do HPV começa com a adesão do vírus à superfície das células epiteliais, onde ele se liga a receptores específicos na membrana celular. Após a ligação inicial, o vírus é internalizado e transportado para o núcleo da célula hospedeira. No núcleo, o DNA do HPV utiliza a maquinaria celular para replicar-se e expressar seus genes. O vírus possui uma capacidade única de se integrar ao genoma da célula hospedeira, particularmente em células que estão passando por processos de diferenciação, como as células basocelulares do epitélio.

A infecção pelo HPV é associada a alterações nas funções normais da célula epitelial devido à expressão de proteínas virais específicas, como E6 e E7. Essas proteínas têm papéis cruciais na patogênese do HPV e estão diretamente ligadas à formação de lesões. A proteína E7 do HPV, por exemplo, se liga e inibe a função do retinoblastoma (Rb), uma proteína supressora de tumor que controla a transição do ciclo celular de G1 para S. A inibição de Rb leva a uma desregulação do ciclo celular, resultando em uma proliferação celular descontrolada.

Simultaneamente, a proteína E6 do HPV interage com a proteína p53, que é crucial para a detecção e resposta a danos no DNA. A inibição de p53 pela proteína E6 reduz a capacidade da célula de reparar danos no DNA e induzir a apoptose, contribuindo para a sobrevivência de células com mutações. Essa combinação de alterações nas funções de Rb e p53 facilita a persistência e a proliferação descontrolada das células infectadas.

O resultado dessas alterações é a formação de lesões epiteliais, que podem variar de lesões benignas, como verrugas (em tipos de HPV com menor risco oncogênico), a lesões precoces e malignas, como displasias e cânceres, especialmente em tipos de HPV de alto risco, como o HPV-16 e o HPV-18. Esses tipos de HPV são conhecidos por sua associação com o câncer cervical, bem como com outros cânceres genitais, anais e orofaríngeos.

A persistência da infecção por HPV e a contínua expressão das proteínas E6 e E7 podem levar a alterações celulares que, ao longo do tempo, contribuem para o desenvolvimento de câncer. Portanto, o mecanismo de infecção do HPV e a sua influência na regulação do ciclo celular estão fortemente relacionados à formação de lesões, que podem evoluir para condições malignas se não forem tratadas ou monitoradas adequadamente.

- Câncer de Colo de Útero;

a. Fisiopatologia;

Os HPVs infectam as células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas de ruptura epitelial ou células escamosas metaplásicas imaturas presentes na junção escamocolunar e não infectam as células superficiais escamosas maduras que recobrem a ectocérvice, a vagina e a vulva. O estabelecimento da infecção por HPV nesses locais requer lesão do epitélio superficial, permitindo o acesso do vírus às células imaturas da camada basal do epitélio. O colo uterino, com suas áreas relativamente grandes de epitélio escamoso metaplásico imaturo, é particularmente vulnerável à infecção por HPV, quando comparado, por exemplo, com a pele e a mucosa da vulva, que são recobertas por células escamosas maduras. Essa diferença na suscetibilidade epitelial à infecção por HPV explica a acentuada diferença na incidência de cânceres relacionados a HPV originados em diferentes locais, e explica a alta frequência de câncer cervical em mulheres ou câncer anal em homens homossexuais, e a frequência relativamente baixa de cânceres vulvar e peniano (Mistura et al., 2011). A capacidade de o HPV agir como carcinógeno depende das proteínas virais E6 e E7, que interferem na atividade das proteínas supressoras de tumores, que regulam o crescimento e a sobrevivência das células. Embora o HPV infecte as células escamosas imaturas, a replicação viral ocorre durante a maturação das células escamosas. Normalmente, essas células mais maduras são detidas na fase G1 do ciclo celular, mas elas continuam a progredir ativamente através do ciclo celular ao serem infectadas com o HPV, que usa

maquinaria de síntese de DNA da célula hospedeira para replicar seu próprio genoma. A proteína viral E7 se liga à forma hipofosforilada (ativa) do RB e promove sua degradação através da via do proteossomo, e também se liga e inibe o p21 e p27, dois inibidores de cinase dependentes de ciclina (Soares et al., 2010). A remoção desses controles não somente aumenta a progressão do ciclo celular, mas também atrapalha a capacidade das células de reparar o dano ao DNA. Esse defeito na reparação do DNA é exacerbado pelas proteínas virais E6 dos subtipos de alto risco ao HPV, que se ligam à proteína supressora de tumores p53 e promovem sua degradação pela proteossomo. Além disso, a E6 aumenta a expressão da telomerase, que leva à imortalização celular. O efeito prático é o aumento da proliferação das células com propensão a adquirir mutações que podem resultar no desenvolvimento de câncer. Em contraste com os HPVs de alto risco, as proteínas E7 com baixo risco de HPV se ligam ao RB com baixa afinidade, enquanto as proteínas E6 de HPV de baixo risco não conseguem se ligar completamente à p53, e parecem desregular o crescimento e sobrevivência ao interferir com a via de sinalização Notch (Carvalho et al., 2010). Outro fator que contribui para a transformação maligna pelo HPV é o estado físico do vírus. O DNA viral está integrado no genoma da célula hospedeira na maioria dos cânceres. Essa configuração aumenta a expressão dos genes E6 e E7, e também pode desregular os oncogenes próximos aos locais de inserção viral, como o MYC. Em contraste, o DNA viral é extracromossômico (epissomal) nas lesões precursoras associadas com os HPVs de alto risco e nos condilomas associados com os HPVs de baixo risco (Carvalho et al., 2010). Ainda que o HPV tenha sido estabelecido firmemente como uma causa habitual de câncer cervical, não é suficiente para causar câncer. Essa conclusão é apoiada pelo fato de que uma alta porcentagem de mulheres jovens é infectada por um ou mais tipos de HPV durante seus anos reprodutivos, mas apenas algumas desenvolvem câncer. Dessa forma, outros fatores como a exposição a cocarcinógenos e o estado imune do hospedeiro influenciam se uma infecção por HPV regride ou persiste, e, enfim, evolui para um câncer (Mistura et al., 2011). Como mencionado, várias lesões precursoras de alto grau de infecção por HPV não progridem para câncer invasivo. A progressão de displasias cervicais para câncer do colo do útero tem sido atribuída a diversos fatores, como estado imune e hormonal ou coinfecção com outros agentes sexualmente transmissíveis. Mais recentemente, as mutações adquiridas somaticamente no gene supressor de tumor LKB1 foram identificadas em mais de 20% dos cânceres cervicais (Carvalho et al., 2010).

b. Epidemiologia;

O câncer de colo uterino (CCU) é a quarta neoplasia maligna mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte por câncer nas mulheres, globalmente, sendo estimados 604.000 novos casos e 342 mil mortes para o ano de 2020. A maior parte dos casos e mortes pela doença ocorre em países em desenvolvimento.1 No Brasil, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), é o terceiro câncer mais incidente e o quarto em número de mortes nas mulheres (16.710 novos casos e 6.596 mortes esperados para o ano de 2020).2

A incidência e a mortalidade por CCU têm declinado na maior parte dos países nas últimas décadas, devido à melhora das condições socioeconômicas (redução da paridade, por exemplo) e à ampliação

dos programas de rastreio e vacinação contra o papilomavírus humano (HPV). O HPV é responsável por cerca de 99,7% das neoplasias malignas cervicais, sendo que os subtipos 16 e 18 são detectados em 70% dos casos.3

Os fatores de risco para CCU estão relacionados ou não à infecção pelo HPV. Sexarca precoce, múltiplos parceiros sexuais, idade jovem na primeira gestação (<20 anos), multiparidade (acima de 3 a 4 partos), doença sexualmente transmissível prévia, imunossupressão (por exemplo, HIV) e histórico de neoplasia intraepitelial vulvar ou vaginal estão relacionados a maior risco de infecção persistente pelo vírus.4 Outros fatores incluem baixo nível socioeconômico, tabagismo (para o carcinoma escamoso) e uso de anticoncepcional oral, sendo que para este último, o risco aumenta conforme o tempo de uso.5 Estudos populacionais têm demonstrado incidência aumentada do CCU em famílias, possivelmente relacionada a alterações genéticas que reduzem a erradicação do HPV.6

A maioria das infecções por HPV é transitória e, quando persistente, o tempo estimado entre a infecção inicial e o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau até o surgimento da neoplasia invasora é de aproximadamente 15 anos.7 O pico de incidência ocorre entre os 35 e 55 anos em populações não submetidas a rastreio.

c. Quadro clínico;

Nos casos iniciais, o CCU pode ser assintomático, muitas vezes sendo diagnosticado por exame pélvico ou rastreio de rotina. Sintomas comuns incluem sangramento vaginal anormal ou pós-coital, dispareunia e corrimento vaginal abundante e com odor. Edema de membros inferiores, dor pélvica ou lombar sugerem invasão da parede pélvica. Em estágios mais avançados, podem ocorrer fístulas vesicovaginais ou retovaginais.

d. Tratamento;

TRATAMENTO

Tratamento da doença inicial

A base do tratamento do câncer de colo de útero inicial (CCI), definido como estadiamento FIGO 2018 IA1 a IB2, é a cirurgia. As mulheres com doença microscópica e com invasão do estroma ≤ 3 mm em profundidade (FIGO IA1) podem ser tratadas com biópsia em cone ou histerectomia extrafascial. Para pacientes com CCI estadiamento FIGO IA2 a IB2, o tratamento cirúrgico padrão recomendado é a histerectomia radical modificada que inclui a retirada do útero, do colo do útero, do terço superior da vagina e dos paramétrios e a linfadenectomia pélvica.14 A preservação dos ovários pode ser considerada em mulheres jovens, principalmente em casos com histologia de células escamosas. O risco de acometimento ovariano é baixo, de 0,8% no carcinoma de células escamosas e 5% no adenocarcinoma.15

A traquelectomia radical é uma opção de tratamento para pacientes em idade reprodutiva com desejo de manter a fertilidade em estadiamento IA2-IB2, ou seja, em tumores de até 2 cm desde que com margens livres ≥ 5 mm.16

A radioterapia (RT) pélvica adjuvante pós-operatória é indicada para as pacientes classificadas como de risco intermediário. A classificação em risco intermediário baseia-se nos critérios de Sedllis, conforme descrito na Tabela 2. A RT pélvica adjuvante diminuiu as taxas de recorrência da doença nessa população, conforme demostrado em estudo de fase III.17 Por outro lado, a quimiorradioterapia (QRT) baseada em platina é indicada para pacientes classificadas em alto risco pós-operatório, definido pela presença de linfonodos comprometidos e/ou margem comprometida e/ou paramétrio comprometido. Nesse subgrupo de pacientes a QRT aumentou a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) em relação à RT exclusiva. O esquema de quimioterapia validado em estudo de fase III para essa indicação é cisplatina 70 mg/m² no D1 e 5-fluorouracil 1 g/m² D1 a D4 a cada 21 dias por 4 ciclos.18 Entretanto, com base nos resultados dos estudos de QRT no tratamento da doença localmente avançada e considerando o melhor perfil de toxicidade, o esquema de tratamento mais utilizado neste contexto é cisplatina 40 mg/m²/semana por 6 semanas.

TABELA 2 Critérios de Sedllis

Presença de invasão vascular linfática e invasão profunda do estroma, maior que 1/3 e tumor de qualquer tamanho
Presença de invasão vascular linfática e invasão média do estroma, até 1/3 e tumor > 2 cm
Presença de invasão vascular linfática e invasão superficial do estroma, menor que 1/3 e tumor > 5 cm
Ausência de invasão vascular linfática e invasão do estroma > 1/3 e tumor > 4 cm

Tratamento da doença localmente avançada

O tratamento padrão do câncer cervical localmente avançado (CCLA) é a quimiorradioterapia, ou seja, radioterapia pélvica externa associada à quimioterapia (QT) concomitante baseada em platina, seguida de braquiterapia. A incorporação de cisplatina concomitante à RT mostrou-se superior à RT exclusiva em ao menos cinco estudos randomizados. Nesses estudos, observou-se uma redução no risco de morte de 30 a 50% nas pacientes que receberam QRT.18-22 Os dados de uma revisão sistemática e metanálise mostram que o ganho absoluto em SG, em cinco anos, observado com a combinação de QRT foi de 6%, 66% com QRT versus 60% com RT isolada [(hazard ratio (HR), 0,81; intervalo de confiança (IC) 95%, 0,71 a 0,91; P = 0,0006)].23 O esquema de quimioterapia menos tóxico e mais utilizado é cisplatina 40 mg/m² uma vez por semana por seis semanas e deve ser iniciado no primeiro dia da radioterapia externa.

Considerando que 40% das pacientes tratadas com QRT apresentam recidiva da doença, novas estratégias de tratamento estão sendo estudadas para aumentar as chances de cura. A intensificação do tratamento com a incorporação de gencitabina à cisplatina concomitante à radioterapia e a realização de dois ciclos de cisplatina e gencitabina adjuvantes pós-QRT aumentaram a SG das pacientes com CCLA, porém com aumento significativo de toxicidade.24 Diante disso, essa estratégia de tratamento não foi aceita como tratamento padrão. Quimioterapia neoadjuvante à QRT não trouxe ganho em SLP e SG em estudo de fase II randomizado e não deve ser realizada de rotina.25

TRATAMENTO DA DOENÇA RECORRENTE OU METASTÁTICA
Pacientes com recorrência da doença local tratados previamente com cirurgia podem ser tratados com radioterapia pélvica. Nesse contexto favorecemos a associação de quimioterapia com cisplatina com base no tratamento do CCLA. Resgate cirúrgico com exanteração pélvica é uma opção de tratamento para pacientes com recidiva local após o tratamento de QRT. Uma vez que é um procedimento complexo e com elevada morbidade, uma avaliação criteriosa pré-operatória é importante para definir ressecabilidade e chance de cura. Pacientes com tumores de até 3 cm, com recidivas tardias e tumores centrais, sem invasão de parede pélvica ou hidronefrose, são as candidatas ideais para resgate cirúrgico.26,27

O tratamento do câncer cervical recorrente inoperável ou metastático é quimioterapia paliativa. A combinação de platina e taxano é o tratamento padrão de primeira linha considerando perfil de toxicidade e eficácia.28

Carboplatina AUC de 5 e paclitaxel 175 mg/m² D1 a cada 21 dias não é inferior a cisplatina 50 mg/m2 e paclitaxel 135 mg/m² D1 a cada 21 dias. Entretanto, para pacientes não expostas previamente à quimioterapia, preferimos o esquema com cisplatina diante do benefício em sobrevida global nesse subgrupo.29 Na ausência de contraindicações e quando disponível, recomenda-se a associação de bevacizumabe ao esquema de quimioterapia na dose de 15 mg/kg. O uso da terapia antiangiogênica aumentou a SLP, a SG e a taxa de resposta das pacientes com câncer cervical recorrente ou metastático.30

e. Prevenção/detecção precoce;

PREVENÇÃO
Para o rastreio do câncer de colo uterino e de lesões precursoras, o Ministério da Saúde (MS) recomenda a realização do citopatológico de colo uterino em mulheres entre 25 e 64 anos que já tiveram ou têm atividade sexual. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada três anos.12 Atualmente, três vacinas contra o HPV estão disponíveis: bivalente, quadrivalente e nonavalente (esta última não disponível no Brasil), sendo que todas

conferem proteção contra o HPV 16 e 18.10 O MS adotou a vacina quadrivalente, que confere proteção adicional contra o HPV 6 e 11, e é recomendada para meninas entre 9 e 14 anos e meninos entre 11 e 14 anos. Para pacientes imunossupressos, o MS recomenda a vacina quadrivalente para homens com até 26 anos e mulheres com até 45 anos.

f. Políticas públicas relacionadas;

No Brasil, as políticas públicas para o câncer do colo do útero incluem programas de rastreamento, vacinação e educação:

- Rastreamento

O método de rastreamento é o exame citopatológico (exame de Papanicolaou), que deve ser oferecido a mulheres ou qualquer pessoa com colo do útero, entre os 25 e os 64 anos, que já tiveram atividade sexual. A recomendação do Ministério da Saúde é que as mulheres realizem o exame a cada três anos, após terem dois exames anuais consecutivos normais. Em 2024, o Ministério da Saúde publicou uma portaria para incorporar a tecnologia de testagem molecular para detecção do vírus HPV e rastreamento do câncer do colo do útero no SUS.

- Vacinação

A principal forma de prevenção é a vacina contra o HPV. Em 2014, o Ministério da Saúde implementou a vacina tetravalente contra o HPV para meninas e, em 2017, para meninos. Esta vacina protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV.

- Educação

Deve-se priorizar atividades de educação para o diagnóstico precoce e rastreamento em mulheres sintomáticas e assintomáticas, respectivamente. Os centros de saúde são responsáveis por realizar ações de propaganda sobre os riscos e sinais do câncer, bem como o primeiro diagnóstico e o encaminhamento dos casos confirmados aos centros de cancerologia.

Fontes: Oncologia: princípios e prática clínica

Romualdo Barroso-Sousa; GustavoFernandes

E

De Robertis Biologia Celular e Molecular

Edward M. De Robertis; José Hib